

急性呼吸窘迫综合征静态压力-容积曲线数学模型的建立

王书鹏 秦英智 徐磊 张纳新

【摘要】目的 论证根据压力-容积(P-V)曲线二阶导数图形寻找曲线拐点的可行性,并与逐步线性回归法测定拐点的方法进行比较。**方法** 6只成年健康绵羊麻醉后行气管切开,纤维支气管镜温生理盐水肺泡灌洗法建立急性呼吸窘迫综合征(ARDS)模型,用低流速法描记灌洗前及灌洗后的准静态P-V曲线,利用Findgraph软件建立数学模型及分析曲线特征。**结果** 应用多元线性回归及 Boltzmann 公式对正常及 ARDS P-V 曲线的吸气支和呼气支均能达到理想的拟合效果,利用二阶导数图形可以准确获得 P-V 曲线的特征点,利用此方法测定的吸气支下拐点(LIP)与逐步线性回归法所测的 LIP+2 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa)有很高的相关性。**结论** 对于 ARDS 患者,P-V 曲线的二阶导数图形可以准确提供曲线拐点的信息,有利于呼吸机参数的设定。

【关键词】 压力-容积曲线; 数学模型; 曲线拟合; 急性呼吸窘迫综合征

Establishment of a mathematical model of static pressure - volume curve in acute respiratory distress syndrome WANG Shu - peng, QIN Ying - zhi, XU Lei, ZHANG Na - xin. Intensive Care Unit, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

【Abstract】Objective To explore the use of second derivate in seeking the inflection points of pressure - volume (P - V) curves and compare it with the step - by - step regression method. **Methods** Under general anesthesia, tracheotomy was done in 6 adult sheep, warm physiological saline was used to lavage the respiratory, followed by alveolar lavaged via tract through bronchofiberscope to reproduce acute respiratory distress syndrome (ARDS). The low flow technique was used to trace the P - V curves before and after the saline lavage, and features of the curves were analyzed with the software of Findgraph. **Results** The above two methods fit the P - V data well with good accuracy both in inflation and deflation limbs in normal and ARDS animals. From the graph of second derivate, the characteristic points of the P - V curves could be exactly obtained, and the low inflection points obtained by this method were well correlated with lower inflection point (LIP) + 2 cm H₂O (1 cm H₂O=0.098 kPa) obtained by step - by - step regression method. **Conclusion** The graph of second derivate gained from P - V curves is useful to describe the inflection points, so that it can be helpful in instructing in setting the required parameters of the ventilator in the treatment of ARDS.

【Key words】 pressure - volume curve; mathematical model; curve fitting; acute respiratory disteess syndrome

静态压力-容积(P-V)曲线是用来描述整个呼吸系统的机械特征,从而推断出其组织结构特点的一种有效手段。自1967年急性呼吸窘迫综合征(ARDS)被发现以来,P-V曲线的重要性便得到了广泛的认可^[1]。随着曲线描记技术的不断改善,人们对P-V曲线的认识也越来越深刻,不断有研究成果直接应用于ARDS患者的通气支持^[2],使P-V曲线成为指导ARDS患者机械通气不可或缺的工具。为了获取呼吸系统的静态P-V曲线,必须克服气体流动带来的非弹性阻力包括气道阻力以及惯性阻力。为实现此要求,早期人们应用大注射器法^[3],将患者与呼吸机断开,利用压力传感器记录气流阻

断时不同容积下跨肺压力的变化,将这些数据点相连接而形成一条P-V曲线,这种方法操作复杂,容易受外界环境因素(温度、湿化等)的干扰,不宜在临床推广。近年来,各种新技术使P-V曲线的描记越来越方便,低流速技术^[4]使人们在不断开呼吸机的情况下就能在床旁获取连续的P-V曲线,由此对P-V曲线的分析更进了一步。本研究中以在ARDS动物模型上利用低流速法描记的48条各种P-V曲线为实例,着重分析P-V曲线数学模型的建立以及曲线的特征。

1 材料和方法

1.1 实验材料和动物模型建立:选择成年健康杂种绵羊6只,雌雄各半;平均体重(34.1±3.3)kg;平均年龄(11.4±1.8)个月。使用Evita 4呼吸机(德国Dräger公司)。绵羊在麻醉后行气管切开术接呼吸机辅助呼吸,通气模式设定为双水平气道正压通气

基金项目:天津市自然科学基金资助项目(023612211)

作者单位:300170 天津市第三中心医院 ICU

作者简介:王书鹏(1981-),男(汉族),河北省秦皇岛市人,硕士研究生,医师。

(BiPAP), 吸入氧浓度 (FiO_2) 为 0.30, 吸 : 呼 (I : E) 为 1 : 1.5, 支持频率 (f) 为 20 次/min, 呼气末正压 (PEEP) 5 cm H_2O (1 cm H_2O = 0.098 kPa), 控制潮气量 8 ml/kg, 稳定后描记正常准静态 P-V 曲线, 然后按照文献[5]方法, 利用纤维支气管镜行温生理盐水肺泡灌洗建立 ARDS 动物模型。达到 ARDS 诊断标准时, 将 FiO_2 调到 0.60, 描记 ARDS 准静态 P-V 曲线。

1.2 P-V 曲线的描记: 描记前将 FiO_2 调为 1.00, 5 min 后给司考林 50 mg 静脉注射, 待肌肉松弛完全后, 用低流速法描记 P-V 曲线。每只绵羊描记 4 次, 分别采用 25、35、45 和 55 ml/kg 通气容量, 通气模式为间歇气道正压通气 (IPPV), PEEP 调至 0, 随机安排不同的通气容量顺序进行描记, 流速设定为 6~8 L/min, f 为 4 次/min, 每次描记间隔时间为 5 min, 间期恢复原始通气模式, FiO_2 为 0.50。

1.3 曲线分析

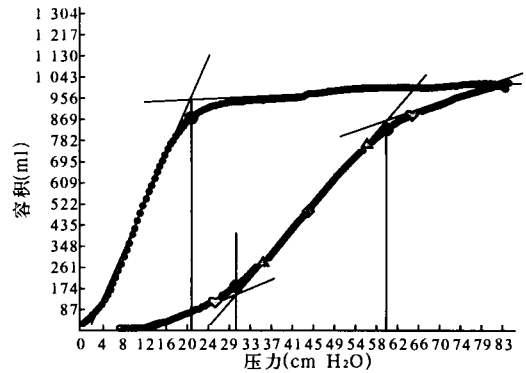
1.3.1 数学模型建立: 用图形分析软件 Findgraph 变换描记的 48 条 P-V 曲线吸气支和呼气支, 将图形转换成数据点, 用多元线性回归和 Logistic 回归分析分别拟合数学模型。多元线性回归的多项式形式为 $F(x) = a_0 + a_1 \cdot x + a_2 \cdot x^2 + \dots + a_9 \cdot x^9$ 。多项式参数的估计利用最小二乘法原理, 参数的个数设定为 5~10 可变, 使参数估计的标准误 (s_x) 最小。Logistic 回归采用 Boltzmann 公式, 即 $F(x) = a + (b-a) / \{1 + \exp[-(x-c)/d]\}$ 进行数学拟合, 重复计算参数直到参数估计的 s_x 最小, 随后分别计算两种回归方程的确定系数 r^2 。

1.3.2 拐点分析: 对以 45 ml/kg 及 55 ml/kg 描记的 12 条 ARDS P-V 曲线, 通过两种方法进行曲线拟合后分别应用逐步线性回归法和将曲线进行微分变换求取其二阶导数图形的方法, 寻找 P-V 曲线的上拐点 (UIP)、下拐点 (LIP) 以及第三拐点。线性回归法分别记为 LIP、UIP、Pflex, 二阶导数法分别记为 $P_{mci,i}$ 和 $P_{mcd,i}$ 及 $P_{mci,d}$ 。

1.3.2.1 逐步线性回归法: 12 条曲线由同一位医师用人工的方法沿曲线的陡直段及平坦段分别作回归线, 将两条回归线的相交点所对应的压力值定义为曲线的拐点 (图 1)。

1.3.2.2 二阶导数法: 所有 12 条 P-V 曲线进行二次微分变换得到其二阶导数图形, 典型的 ARDS P-V 曲线吸气支二阶导数图形为一条双峰曲线, 曲线两个峰值所对应的压力点即为曲线拐点。呼气支的二阶导数图形应为一单峰图形, 其对应的压力

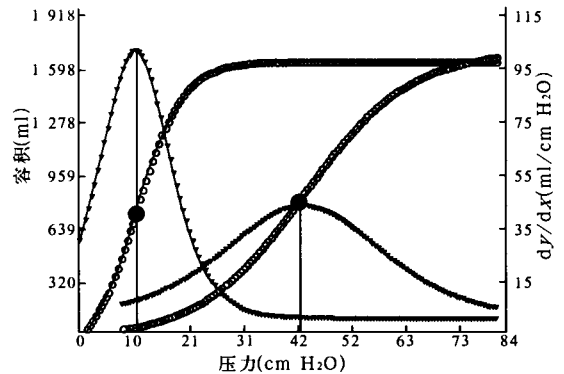
点即为第三拐点, 若出现双峰则将第二个峰值所对应的压力点作为曲线的第三拐点 (图 2 和图 3)。



注: 圆形: LIP 是从低顺应性区及高顺应性区分别引出一条切线的相交点; 三角形: LIP 是曲线刚刚偏离其线性部分的点; 心形: 曲线开始便陡直时的压力值; 方形: 通过逐步线性回归分析确定的曲线弹性阻力最小 (顺应性最大) 的区域

图 1 判定拐点的不同方法

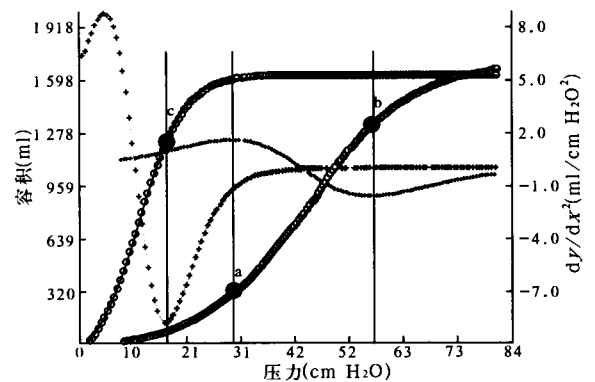
Figure 1 Different methods used to estimate the inflections



注: x 为压力, y 为容积

图 2 利用一阶导数图形 (两条单峰曲线) 寻找曲线的最大顺应性点

Figure 2 Point of the maximum compliance in first derivation curve



注: a: $P_{mci,i}$; b: $P_{mcd,i}$; c: $P_{mci,d}$

x 为压力, y 为容积

图 3 利用二阶导数 (两条双峰曲线) 寻找曲线的拐点, 其峰值相对应的压力值即为拐点

Figure 3 Inflection points in second derivation curve

1.3.3 曲线斜率的分析:对于曲线斜率的分析必须建立固定标尺才能使各条曲线间有比较意义,本研究借鉴了 Tobin 等^[6]在分析动态 P-V 环时的方法,将顺应性为 65 ml/cm H₂O(正常动态顺应性为 50~80 ml/cm H₂O)作为与水平成 45°的直线,建立固定的坐标轴,将描记的 P-V 曲线变换后置于其中以利于对比分析。对不存在 UIP 和 LIP 的 P-V 曲线进行线性回归,以回归线作为曲线的斜率;存在 UIP 和 LIP 时,UIP 和 LIP 将曲线分为了 3 段,故斜率的分析应分段进行,分别进行线性回归分析求取斜率。

1.4 统计学处理:数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,统计学处理采用 SPSS 11.0 for Windows 统计软件包,组间比较采用成组 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 曲线拟合结果(表 1):两种数学方法均可以较理想地拟合 P-V 曲线的数学模型,尤其是对于典型的 ARDS 曲线,两者的拟合效果差异无显著性 ($P > 0.05$)。整体来看,多元线性回归的方法拟合效果更加理想,随着多项式系数的增加,参数估计的标准差越来越小,确定系数也随之增加。相同吸气支相比,两种方法对呼气支的拟合效果均稍差 (P 均 < 0.05)。正常 P-V 曲线与 ARDS P-V 曲线之间拟合效果差异无显著性。图 4a 为以 45 ml/kg 描记的 ARDS 绵羊 P-V 曲线,在经过数据变换后(图 4b)进行曲线拟合,图 4c、4d 利用了 Boltzmann 公式,图 4e、4f 为多元线性回归的方法。

表 1 两种数学模型确定系数的比较($\bar{x} \pm s$)

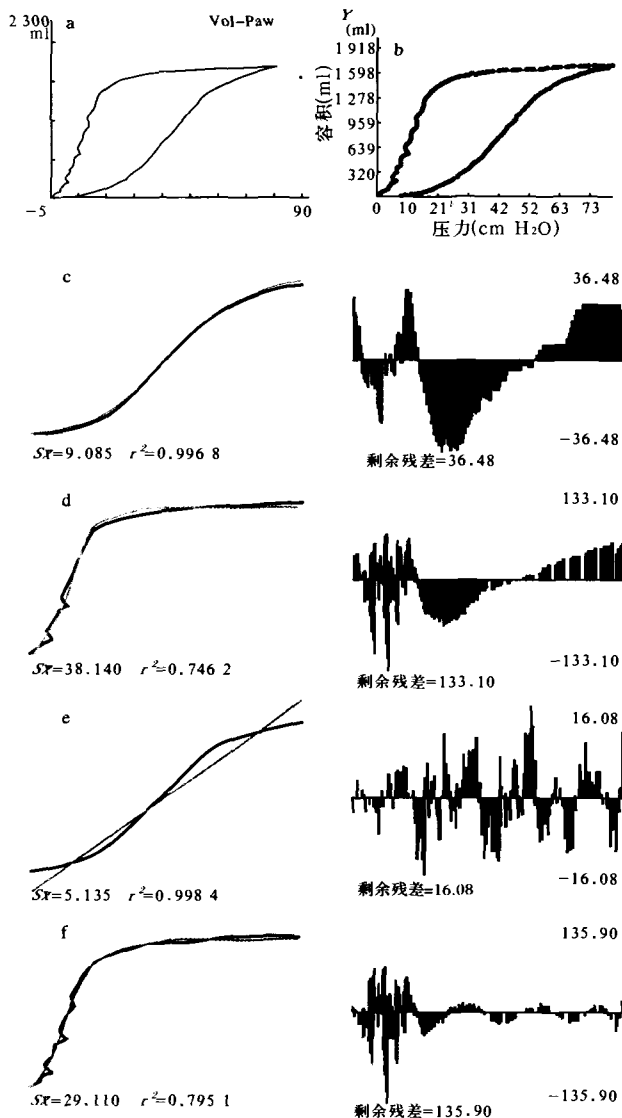
Table 1 Comparison of r^2 in the two kinds of mathematical model($\bar{x} \pm s$)

组别		r^2		P 值
		Polynomial	Boltzmann	
正常组	吸气支	0.993 6±0.008 2*	0.948 3±0.024 1*	0.010 3
	呼气支	0.812 5±0.007 5	0.726 4±0.035 1	0.007 1
ARDS 组	吸气支	0.995 4±0.009 5*	0.974 6±0.012 5*	0.055 6
	呼气支	0.781 4±0.008 7	0.711 1±0.028 5	0.021 0

注:与同组呼气支比较;* $P < 0.05$

2.2 拐点分析结果:12 条 ARDS P-V 曲线吸气支中有两条肉眼观察认为没有 UIP 和 LIP 而被排除在研究之外,其余 10 条均有明显的 UIP 和 LIP。如图 5 所示,纵坐标为利用二阶导数法求得的拐点值与回归方法所测值的差,横坐标为回归方法所测的拐点值,可以看出利用二阶导数方法所测的 LIP 要高于回归方法,而 UIP 和第三拐点则低于回归方法

所测数值;但 $P_{mci,i}$ 与 $LIP+2 \text{ cm H}_2\text{O}$ 有很好的相关性 ($r=0.957 4, P < 0.05$)。



注:a:以 45 ml/kg 实际描记的 P-V 曲线;b:将获得的 P-V 曲线数据化;c:对 P-V 曲线的吸气支用 Boltzmann 公式进行拟合;d:对 P-V 曲线的呼气支用 Boltzmann 公式进行拟合;e 和 f:用多元线性回归的方法拟合同一曲线

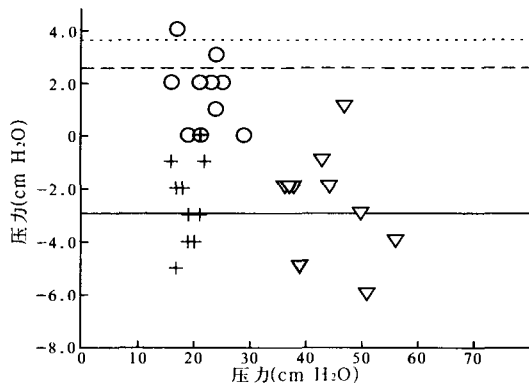
图 4 P-V 曲线数学模型的建立

Figure 4 Mathematical model of P-V curves

2.3 在同一只实验动物身上相同压力上限描记的正常、ARDS、复张治疗后的 P-V 曲线见图 6。

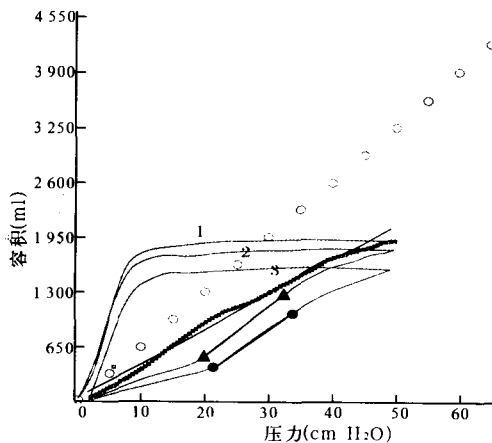
3 讨论

典型的 P-V 曲线是一条近似 S 形的曲线,尤其是早期 ARDS 患者,在其吸气支曲线存在着明显的两个拐点,即 UIP 和 LIP,代表了曲线顺应性发生变化的压力点,在 UIP 和 LIP 之间的区域为曲线的陡直段,是肺顺应性最好的区域,ARDS 患者选择最佳 PEEP 正是为了保证在此范围通气,可以降低



注：圆形；LIP；实线；LIP 的标准差；三角形；UIP；
点线；UIP 的标准差；十字；第三拐点；
断线；第三拐点的标准差

图 5 比较逐步线性回归法和二阶导数法在拐点判定的差别
Figure 5 Comparison of step by step regression and second derivation methods in estimating the inflections



注：曲线 1：正常 P-V 曲线；曲线 2：ARDS P-V 曲线；
曲线 3：复张后 P-V 曲线；三角形：ARDS 和复张后
曲线的 UIP；圆形：ARDS 和复张后曲线的 LIP；点线：
顺应性为 65 cm H₂O、水平角度 45° 的参考线

图 6 同一只实验动物不同时期描记的 P-V 曲线

Figure 6 P-V curves at different stages of a model sheep

呼吸功,改善氧合^[7]。随着 ARDS 肺复张策略研究的进展,P-V 曲线呼气支越来越受到人们的重视,因为肺泡去复张现象发生在呼气相,所以呼气支的拐点被认为是防止肺泡去复张的最小压力^[8]。由此,描述一条 P-V 曲线的特征必须了解这 3 个变量的数值,同时这 3 个变量的相对位置决定了曲线的斜率以及滞后现象的大小。在不同通气条件下,特别是在 ARDS 进行肺复张时,P-V 曲线的形状将发生改变,3 个点的位置关系发生变化,可以借此反映出复张的效果。然而对这 3 个变量的认定在临床上还有一定困难,仅目前对 LIP 的定义就有不同观点^[9](图 1),其中包括:①LIP 是从低顺应性区及高顺应

性区分别引出的一条切线相交点。②LIP 是曲线刚刚偏离其线性部分的点。③曲线开始便陡直时的压力值。④通过逐步线性回归分析确定的曲线弹性阻力最小(顺应性最大)的区域。这 4 种寻找 LIP 的方法都不能做到客观性,观察者之间误差很大,而且不同方法之间也存在着很大误差,不利于临床研究,造成临床结果很难判定。

P-V 曲线数学模型的建立可以使人们更方便地找出曲线的特征点,便于临床研究。目前曲线数学模型的建立包括应用多元线性回归分析以及利用 S 型曲线的数学公式进行 Logistic 回归分析等多种方法。Harris 等^[9]研究 Boltzmann 公式 $v = a + (b-a) / \{1 + \exp[-(p-c)/d]\}$ 在 P-V 曲线拟合中的效果,发现此方程式可准确拟合 P-V 曲线吸气支和呼气支($r^2 = 0.9992$),据此曲线公式得出曲线吸气支顺应性速率变化最大点为 $c \pm 1.317d$ (c, d 为公式的参数),并以此作为吸气支的 UIP 和 LIP。本研究在此基础上,探讨低流速法描记 P-V 曲线的数学模型建立,采用了多元线性回归分析以及 Boltzmann 公式法,发现两者曲线拟合的效果均比较理想,但 Boltzmann 公式对于一些不规则的 P-V 曲线,由于其参数个数的限制难以实现很好吻合,相比而言,多元线性回归分析适合于各种类型的 P-V 曲线。两种方法对呼气支的拟合效果均不如吸气支,产生此现象的原因可能是由于呼气支没有流速限制、气道阻力大、曲线不光滑所致。

P-V 曲线不论应用那种数学方法进行拟合,其目的都是要使拟合的曲线尽量接近原始曲线或数据点,并找到曲线的特征点,这一点对于逐点描记的 P-V 曲线尤为重要,曲线模型化以后可以进一步获得更多的信息。P-V 曲线的一个重要用途就是计算肺静态顺应性,因为肺静态顺应性 = dV/dP ,将 P-V 曲线进行微分化求其一阶导数的图形即为顺应性曲线,为一条单峰曲线,峰值即为顺应性最大点(图 2)。曲线的二阶导数图形,即将一阶导数的图形再次微分化,它反映了顺应性随压力变化而变化的情况(亦可称为顺应性的加速度)。Hickling^[10]指出,在肺复张过程中使肺泡开始突然打开的压力点即为曲线的 LIP,此时肺顺应性的增加速度最快,利用二阶导数的方法可以很容易找到该点。如图 3 所示,二阶导数曲线峰值所对应的压力即是顺应性变化最大点(加速度最大点) $P_{mci,i}$ 和 $P_{mcd,i}$ 及 $P_{mci,d}$ 。目前临床上普遍认为 LIP+2 cm H₂O 作为 ARDS 肺复张后的 PEEP 水平可以防止肺复张的发

生。我们研究发现 $P_{mci,i}$ 与 $LIP+2\text{ cm H}_2\text{O}$ 的相关系数为 0.957 4, 说明可以应用 $P_{mci,i}$ 代替 $LIP+2\text{ cm H}_2\text{O}$, 并且 $P_{mci,i}$ 的寻找更加客观, 更加精确合理。本研究中发现 $P_{mcd,i}$ 低于 UIP, 鉴于肺保护通气的策略, $P_{mcd,i}$ 更适合作为肺复张的压力上限, 因为许多萎陷的肺泡是时间依赖性的, 而且压力超过 $P_{mcd,i}$ 后可复张的量已相当小, 更高的气道压力只会造成非依赖区肺组织的损伤。通过求二阶导数的方法亦可以很容易地识别第三拐点, 但本研究中 $P-V$ 曲线的呼气支因为没有流速限制, 不能克服气道阻力, 所得到的拐点在数值上较真正的第三拐点可能有偏差, 有待进一步研究。

从图 6 可见, 随着 ARDS 时曲线右移, 斜率下降, 复张后并没有缓解, 反而加重, 利用数学模型可以很容易分析拐点及最大顺应性的变化, 计算复张的容量, 从而评价复张的效果。 $P-V$ 曲线的斜率和滞后现象同样可以反映呼吸系统顺应性的好坏, 某些情况下, ARDS $P-V$ 曲线没有明显的 UIP 和 LIP, 而仅表现为斜率下降, 滞后增加, 此时应注意在应用数学模型拟合曲线求二阶导数时往往会出现假拐点, 特别是应用 Boltzmann 公式时必须注意曲线顺应性变化的幅度, 并且结合临床选择合适的通气压力; 如果原始图形的折点较多, 多项式回归方法的二阶导数图形将比较复杂, 分析时应结合临床, 除外可疑的干扰点。

总之, 利用数学方法进行 $P-V$ 曲线拟合, 结合其二阶导数的图形可以准确地判定曲线的特征点, 其临床应用价值尚待进一步研究, 相信未来的呼吸机将整合此项技术, 使功能更加完善, 更利于呼吸机

参数的调整。

参考文献:

- 1 Bone R C. Diagnosis of causes for acute respiratory distress by pressure - volume curves[J]. Chest, 1976, 70: 740 - 746.
- 2 Antoine V B, Sebastien P, Jean - Marie S, et al. Pressure - volume curves in acute respiratory distress syndrome - clinical demonstration of the influence of expiratory flow limitation on the initial slope[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165: 1107 - 1112.
- 3 Qin Lu, Vieira S R R, Richecoeur J, et al. A simple automated method for measuring pressure - volume curves during mechanical ventilation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159: 275 - 282.
- 4 Servillo G, Svantesson C, Beydon L, et al. Pressure - volume curves in acute respiratory failure: "automated low flow inflation" vs "occlusion"[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155: 1629 - 1636.
- 5 徐磊, 王星, 王书鹏, 等. 纤维支气管镜下温生理盐水灌洗肺绵羊急性呼吸窘迫综合征模型的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 691 - 693.
- 6 Tobin M J. Principles and practice of mechanical ventilation[M]. New York: McGraw - Hill Inc, 1994. 27 - 32.
- 7 李进东, 韩立波. 急性呼吸窘迫综合征治疗新进展[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 571 - 573.
- 8 Hickling G K. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end - expiratory pressure trial is related to open - lung positive end - expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 163: 69 - 78.
- 9 Harris R S, Hess D R, Venegas J G. An objective analysis of the pressure - volume curve in the acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 161: 432 - 439.
- 10 Hickling G K. Reinterpreting the pressure - volume curve in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Curr Opin Crit Care, 2002, 8: 32 - 38.

(收稿日期: 2004 - 11 - 14 修回日期: 2005 - 02 - 05)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

庆大霉素改善吸入性损伤后脓毒性休克时的血流动力学

最近, 美国学者就庆大霉素对羊吸入性损伤后伴脓毒性休克时的血流动力学指标影响进行了研究。实验采用前瞻性和随机对照的方法。18 只雌性绵羊随机分为假手术组、对照组和庆大霉素治疗组, 每组 6 只。假手术组仅实施气管切开; 对照组和庆大霉素治疗组气管切开后吸入棉花燃烧形成的烟雾 ($<40\text{ }^{\circ}\text{C}$), 连续吸入 48 次, 每次 1 个呼吸周期; 然后肺内滴入活的绿脓杆菌造成脓毒性休克。所有动物在 24 h 内施行纯 O_2 机械通气。庆大霉素治疗组绵羊于损伤后 6、12 和 18 h 应用庆大霉素 (2 mg/kg)。动物用乳酸林格溶液复苏以维持血压和血细胞比容。假手术组心肺功能指标稳定; 对照组心搏指数 24 h 后显著升高水平 [伤前 (85.0 ± 6.7) $\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 比 24 h (121.7 ± 11.7) $\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, $P < 0.05$], 平均动脉压 [伤前 (95 ± 3) mm Hg ($1\text{ mm Hg} = 0.133\text{ kPa}$) 比 24 h (65 ± 4) mm Hg, $P < 0.05$] 和外周血管阻力显著降低 [伤前 (141.0 ± 11.8) $\text{kPa} \cdot \text{s/L}$ 比 24 h (59.8 ± 10.1) $\text{kPa} \cdot \text{s/L}$, $P < 0.05$]。而庆大霉素治疗组心搏指数的升高水平 [伤前 (83.4 ± 6.7) $\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 比 24 h (78.3 ± 6.7) $\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$]、平均动脉压 [伤前 (99 ± 3) mm Hg 比 24 h (84 ± 4) mm Hg] 和外周血管阻力 [伤前 (157.3 ± 17.3) $\text{kPa} \cdot \text{s/L}$ 比 24 h (126.3 ± 18.7) $\text{kPa} \cdot \text{s/L}$] 的降低程度均得到显著改善。另外, 庆大霉素治疗组需要的液体明显低于对照组。假手术组动物肺功能保持稳定; 对照组和庆大霉素治疗组氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 和分流率比伤前均显著降低, 但组间比较差异无显著性。由于庆大霉素能改善脓毒症动物血流动力学紊乱、减少液体需要量, 研究者认为: 吸入性损伤复合脓毒性休克模型能较好地模拟脓毒症的临床过程, 是研究脓毒症时血流动力学改变及预后的有利工具。

杨国兴, 周国勇, 编译自《Shock》, 2005, 24: 226 - 231; 胡森, 审校